

**DIE
IDIOPATHISCHE
LUNGENHÄMOSIDEROSE**

Hans-Eckard Krüger

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Zentralkrankenhaus Gauting
der Landesversicherungsanstalt Oberbayern
Direktor: Professor Dr.med. H. BLAHA

D I E
I D I O P A T H I S C H E
L U N G E N H Ä M O S I D E R O S E

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von
Hans-Eckard Krüger

aus
München
1976

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr.med. H. Blaha
Mitberichterstatter:	Prof. Dr.med. N. Zöllner
Dekan:	Prof. Dr.med. W. Spann

Tag der mündlichen

Prüfung: 10.02.1976



INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1. Vorwort 1

2. Einleitung 2

3. Die Aufgaben der Eltern 3

4. Die Aufgaben der Kinder 4

5. Die Aufgaben der Lehrer 5

6. Die Aufgaben der Freunde 6

7. Die Aufgaben der Vorgesetzten 7

8. Die Aufgaben der Untergebenen 8

9. Die Aufgaben der Bürger 9

10. Die Aufgaben der Staatsbürger 10

Meinen Eltern 11

in Dankbarkeit 12

gewidmet 13

11. Die Aufgaben der Schüler 14

12. Die Aufgaben der Lehrenden 15

13. Die Aufgaben der Schüler 16

14. Die Aufgaben der Lehrenden 17

15. Die Aufgaben der Schüler 18

16. Die Aufgaben der Lehrenden 19

17. Die Aufgaben der Schüler 20

18. Die Aufgaben der Lehrenden 21

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung.....	1
II. Krankengut und Beschreibung der Patienten	2
III. Epidemiologie.....	8
IV. Symptomatologie.....	10
a) Blutbefunde.....	12
b) Lungenbefunde.....	17
Symptome, physikalische und funktionelle Befunde	
c) Röntgenbefund.....	20
d) Leber, Milz und Lymphknoten.....	23
V. Verlauf und Krankheitsdauer.....	24
VI. Plasmaeisen- und Eisenstoffwechsel.....	26
VII. Pathologische Anatomie.....	31
a) Lunge.....	31
b) Nieren (Goodpasture-Syndrom).....	35
VIII. Aetiologie und Pathogenese.....	36
IX. Diagnose.....	41
X. Differentialdiagnose.....	43
XI. Therapie.....	45
XII. Kritische Schlußbetrachtung.....	50
XIII. Zusammenfassung.....	53
XIV. Literatur.....	54

E I N L E I T U N G

Unter dem Begriff idiopathische Lungenhämosiderose, hier abgekürzt i L H, versteht man ein Krankheitsbild, bei dem eine massive Eisenablagerung in der Lunge beobachtet wird und dessen Ätiologie ungeklärt ist.

Die oft dramatische Symptomatologie mit gelegentlichen Remissionen, die therapeutischen Schwierigkeiten und die ungeklärte Ätiologie und Pathogenese haben ein besonderes Interesse für die relativ seltene Erkrankung aufkommen lassen. Die in jüngerer Zeit sich häufenden zusammenfassenden Darstellungen haben zu einer besseren Kenntnis des Krankheitsbildes geführt, so daß sich die Berichte auch über klinisch diagnostizierte Fälle häufen. Einen besonderen Raum nehmen dabei Bemühungen ein, für die ätiologisch unklaren Blutungen eine Erklärung zu finden.

Erstmals berichtete V i r c h o w (50) 1864 über eine braune Induration des Lungengewebes eines jungen Mädchens bei Fehlen eines Herzfehlers oder anderer extrapulmonaler Zirkulationshindernisse. 1931 erbrachte C e e l e n (10) anhand zweier Fälle die erste zusammenfassende Darstellung. 1939 beschrieb A n s p a c h (3) erstmals die röntgenologischen Veränderungen der Lunge. Es folgte 1941 eine in vivo erstellte Diagnose durch W a l d e n s t r ö m (52) und 1942 berichtete B o r s o s - N a c h t n e b e l (4) über den ersten Erkrankungsfall im Erwachsenenalter. Von S t e i n e r (46) wurde 1954 die iLH erstmals als eine immunohämatologische Erkrankung dargestellt. Er war es auch, der 1964 die immunsuppressive Therapie mit einem Zytostatikum einführte.

KRANKENGUT UND BESCHREIBUNG
DER PATIENTEN

Fall 1:

=====

Johanna B., geb. 1933 (1063/69)

Bei der früher gesunden 35j. Patientin war vor zwei Jahren erstmals Husten mit Hämoptysen aufgetreten. Sie wurde daraufhin in der 2. Med. Univ. Klinik München aufgenommen und eingehend untersucht. Damals bestand eine hochgradige Anämie, im Sputum reichlich hämosiderinhaltige Alveolarepithelien, der bronchoskopische Befund war unauffällig. Die Behandlung erfolgte damals mit Fibrinolysehemmern, Corticosteroiden und Bluttransfusionen. Das zweite Mal kam es zu Hämoptysen und Husten im Winter 68, damals erfolgte keine Krankenhausbehandlung.

Mitte April 1969 erkrankte die Patientin erneut mit blutigem Sputum, Dyspnoe, Husten und Fieber, worauf sie in die 1. Med. Univ. Klinik München zur Abklärung eingewiesen wurde. Die Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane zeigte eine geringgradige Hilusinduration, keinen sicheren Anhalt für frische Infiltrationen. Herzgröße und Konfiguration waren normal, es fanden sich keine manifesten Stauungszeichen. Im EKG zeigte sich kein Anhalt für ein Vitium. Bei Verdacht auf einen cardialen Rechts-Links-Shunt oder auf arteriovenöse Kurzschlüsse wurde eine Herzkatheteruntersuchung vorgenommen. Dabei fanden sich jedoch völlig normale Verhältnisse. Mit Verdacht auf eine idiopathische Lungenhämosiderose wurde die Patientin zu einer offenen Lungenbiopsie am 5.8.69 zu uns verlegt.

Hier wurde am 7.8.69 von der Spitze der Lingula eine Biopsie entnommen. Die histologische Untersuchung ergab eine herd-

förmige Siderose des Lungengewebes. Es wurde der Verdacht geäußert, daß die Hämosiderinablagerungen entweder mit einer Lungenstauung zusammenhängen könnten, möglicherweise auch mit einem kleinen Infarkt. Im Spirogramm zeigte sich kein ausreichender Anhalt für eine eingeschränkte Atemfunktion.

Die Röntgenaufnahme des Thorax zeigte eine geringfügig vermehrte, streifige Zeichnung in beiden Mittelfeldern.

Laborbefunde: Die BSG war mit 38/73 mm beschleunigt. Das Hb war 11,5 g%, Erythrozyten 4.000, Leukozyten im Normbereich, das Differentialblutbild war außer einer Erhöhung der Eosinophilen auf 8 normal.

Urin: Eiweiß und Zucker negativ, unauffälliges Sediment. Die kulturellen Untersuchungen auf Tuberkelbakterien verliefen negativ. Tuberkulintest Mendel-Mantoux 1:10 negativ.

Da sich die Patientin in einem guten Allgemeinzustand befand, erübrigte sich eine spezifische Therapie.

Eine nochmalige abschließende Röntgenkontrolle der Thoraxorgane ließ jedoch die Vermutung aufkommen, daß eine Stauung wie auch multiple Infarkte weniger in Betracht kämen, als vielmehr eine idiopathische Lungenhämosiderose, da die Durchsetzung beider Lungenfelder mit kleinsten Herdchen so gleichmäßig war, daß eine Vielzahl von Infarkten ein ähnliches Bild nicht verursachen könnten. Außerdem lag für eine chronische Stauung kein cardialer Befund vor.

Fall 2:
=====

Manfred F., geb. 1953 (5318/75)

Der Patient ist gelernter Maurer und hat bis Januar 1975 als Maurer gearbeitet. Außer einer Lungen- und Rippenfellentzündung mit 12 Jahren war er nie ernstlich krank.

Am 6.6.1973 wurde bei einer Schirmbilduntersuchung erstmals ein pathologischer Lungenbefund erhoben. Es zeigte sich ein unspezifischer infiltrativer Prozeß rechts. Eine Kontrolluntersuchung am 11.10.1973 war völlig unauffällig, so daß keine weiteren Maßnahmen getroffen wurden.

Bei der Einstellungsuntersuchung zur Bundeswehr im Januar 1975 wurde erneut ein pathologischer Lungenbefund festgestellt. Der Patient wurde zu einer Lungenfachärztin überwiesen. Dort gab der Patient auf Befragen an, daß er im November 1974 Schmerzen auf der Brust gehabt habe. Er sei zum Hausarzt gegangen. Von diesem sei er durchleuchtet worden, es sei aber kein krankhafter Befund festgestellt worden. Er selbst habe aber gemerkt, daß er in letzter Zeit weniger Luft bekommen würde; vor allem bei Anstrengungen werde er zunehmend kurzatmig. Nach sportlicher Betätigung verspüre er manchmal Brechreiz.

Die Röntgenuntersuchung und ein Tomogramm der Lunge zeigten beidseits leicht verbreiterte Hili. Sicher vergrößerte hiläre Lymphknoten waren aber nicht zu sehen. Die Lungenflügel zeigten eine deutliche Strukturvermehrung mit fleckigen Einlagerungen, besonders rechts im Mittelfeld.

Mit dem Verdacht auf Sarkoidose Stadium II wurde der Patient zu uns eingewiesen.

Bei der Aufnahme zeigte die Röntgenaufnahme des Thorax eine Überlagerung der normalen Lungengefäßzeichnung durch eine miliare, feinretikuläre Strukturvermehrung in beiden Ober- Mittel- Unterfeldern. Tomographisch waren keine vergrößerten hilären Lymphknoten feststellbar. Die Tuberkulinreaktion auf 10 TE und 100 TE war negativ.

Im Sputum fanden sich keine säurefesten Stäbchen. Die bronchoskopische Untersuchung erbrachte eine vermehrte besenreiserartige Gefäßzeichnung in beiden Bronchialbaumhälften, sonst war kein pathologischer Befund zu erheben.

In einer peribronchialen Probeexcision, entnommen aus dem rechten Unterlappen, ergab sich zunächst der Verdacht auf eine allergische Vasculitis mit herdförmigen Hämorrhagien, die schließlich dem Frühstadium der idiopathischen Lungenhämosiderose zugeordnet wurden.

Laborchemie: BSG 6/38 mm, Latex-CRP-Reaktion positiv, Transaminasen, harnpflichtige Substanzen und Bilirubin waren o.B.. Die organspezifischen Antikörper gegen Keime waren positiv. Das Blutbild war unauffällig; insbesondere bestand keine Anämie.

Da im Urinsediment mehrfach Erythrozyten gefunden wurden, wurde ein Infusionsurogramm veranlaßt. Dabei war an den Nieren und dem Nierenhohlssystem bis auf beiderseitige mehrfache Schlängelung der Ureter kein pathologischer Befund erkennbar.

Fall 3:

=====

Elisabeth W., geb. 1951 (4491/71)

Angeblich hatte die Patientin erstmals im Dezember 1970 mitunter Blutbeimengungen im Sputum, die jedoch von ihr verheimlicht wurden. Am 24.2.1971 stellten sich erstmals erneut Blutbeimengungen im Sputum ein. Die vom Hausarzt diagnostizierte Grippe wurde mit Hustenmitteln behandelt.

Am 4. und 5.3.1971 hat die Patientin angeblich wieder gearbeitet, wurde aber abends wegen des schlechten Allgemeinzustandes und der allgemeinen Schwäche von Arbeitskollegen nach Hause gefahren. Am 7.3.1971 erfolgte wegen erneuten starken Hustens mit Erbrechen und Blutbeimengungen die Einweisung in das Krankenhaus Landsberg/Lech. Am gleichen Tage wurde die Patientin wegen des Verdachtes auf Miliartuberkulose zu uns verlegt.

Bei der Aufnahme bot die Patientin einen schlechten Allgemeinzustand. Die Temperatur lag rektal um 38°C. Es bestand eine Tachycardie mit einer Frequenz von 130/min. RR 120/50 mmHg. Am 8.3.1971 zeigte das Blutbild: Hb 7,0 g%, Erythrozyten 2,2 Mill., Leukozyten 21.400, davon Segmentkernige 94, Lymphozyten 4, Monozyten 2, zum Teil toxische Granulationen. GOT 360 mU/ml, GPT 210 mU/ml, Gesamteiweiß 5,7 g, Gesamt-Bilirubin 2,18 mg%, Harnstoff-N 20 mg.

Der Urinbefund war negativ. Es setzte häufiges wässriges Erbrechen mit geringen, braunen, kaffeesatzartigen Beimengungen, seltener kleiner Klumpen dunklen Blutes ein.

Das aus dem Krankenhaus Landsberg mitgeschickte Röntgenbild der Lunge zeigte beidseits nach distalwärts zunehmend kleinfleckige Verschattungen. Unser Röntgenbild vom 8.3.1971 läßt eine deutliche Zunahme der kleinfleckigen Verschattungen erkennen, die jetzt auch die Oberfelder zeigen.

Unsere Therapie bestand in Strophantin, Binotal, Cortison, Streptomycin, INH und Bluttransfusionen. Trotz der sofortigen intensiven Therapie kam es zu einer weiteren Verschlechterung. Die Patientin wurde am 8.3.1971 nachmittags somnolent und verstarb am frühen Morgen des 9.3.1971.

Die histologische Untersuchung des Lungengewebes erbrachte die Diagnose idiopathische Lungenhämösiderose.

E P I D E M I O L O G I E

D ö r i n g (15) hielt 1960 die Erkrankung noch für ausgesprochen selten, da im Zeitraum von 1864 bis 1960 nur über ungefähr 120 Fälle berichtet worden ist. Diese Ansicht muß aber revidiert werden, da die Krankheit doch häufiger ist, als angenommen (8, 27). H ü s s e l m a n n (20) berichtet in den folgenden fünf Jahren schon über 20 weitere Krankheitsfälle. In den letzten Jahrzehnten konnte in der Literatur eine sprunghafte Zunahme von Veröffentlichungen beobachtet werden. Die wachsende Kenntnis und Vertrautheit mit der klinischen Symptomatologie und die stärkere Beobachtung des Krankheitsbildes führt vermehrt zur Erkennung auch milder Verlaufsformen bei den Patienten (8, 28). Auch muß angenommen werden, daß zahlreiche Fälle mit abortivem Verlauf klinisch und ohne Obduktion nicht als idiopathische Lungenhämosiderose erkannt werden (27).

Die iLH wurde früher fast ausschließlich als Erkrankung des frühen Kindesalters angesehen (10). Auch hier hat sich in späteren Veröffentlichungen eine Verschiebung vollzogen, da bei ungefähr 25 % der Fälle die Erkrankung nach dem 16. Lebensjahr erstmals in Erscheinung tritt. Dabei liegt das mittlere Erkrankungsalter bei 26 Jahren (27).

Bei der Geschlechtsverteilung ist eine deutliche Altersabhängigkeit festzustellen. Bis zum 16. Lebensjahr erkranken Knaben und Mädchen etwa gleich stark mit leichtem Überwiegen des weiblichen Geschlechtes (15, 27). S l a g e r (43) glaubt, daß bei Kindern die Mädchen zwei- bis dreimal häufiger befallen werden. Ab dem 16. Lebensjahr tritt die iLH bei Männern dreimal häufiger auf (11, 15, 27).

M a t s a n i o t i s (28) sah keine Prädilektion für ein bestimmtes Geschlecht.

Für eine geographische Beschränkung (15, 28), Verteilung auf bestimmte Rassen (15), jahreszeitliche Abhängigkeit (28) oder familiär gehäuftes Auftreten (15) der iLH konnte kein Anhalt gefunden werden. Nur M a t s a n i o t i s (28) berichtet über ein Inzuchtgebiet in Zentralgriechenland, wo er ein gehäuftes Auftreten der iLH beobachten konnte. Für ihn ist es daher wahrscheinlich, daß erbliche Faktoren in der Entwicklung der iLH beteiligt sein können.

S Y M P T O M A T O L O G I E

Als vorherrschende Symptome sind bei der iLH die Trias

hypochrome Anämie

Hämoptysen

"atypische" Lungenverdichtungen

zu nennen, wobei das eine oder andere Symptom auch fehlen kann.

Der Verlauf der Krankheit ist ausgesprochen wechselhaft. Man unterscheidet einen akuten Verlauf mit schnellem Tod von einem weit häufiger auftretenden schubweisen, sich über Jahre erstreckenden Verlauf mit vereinzelt fieberhaften Attacken und fortschreitender Verschlechterung. Meist erliegen die Patienten nach einem Verlauf von zwei bis drei Jahren (15).

Anfangs zeigen die Patienten als häufigstes Symptom eine Anämie, begleitet von Mattigkeit, Schwäche und allgemeiner Leistungsminderung. Im weiteren Verlauf können dann Atemnot, Herzklopfen, Übelkeit, starkes Schwitzen, quälender Husten und eine zunehmende Dyspnoe auftreten (13, 24), die schließlich den Patienten veranlassen, den Arzt aufzusuchen.

Die ersten Symptome können bereits lange vor der eigentlichen klinischen Manifestation der iLH auftreten (15). Einige Fälle zeigen zu Beginn der Erkrankung gelegentlich auch Hämoptysen, die von rostfarbenem Sputum bis zu massiven Hämorrhagien reichen können (43). Die leichter verlaufenden Hämoptysen können dabei leicht als Zahn-

fleischbluten mißdeutet werden (20). Es werden aber auch Fälle geschildert, bei denen im gesamten Krankheitsverlauf keine Hämoptysen beobachtet werden konnten (1).

Die anfänglich nur leichte hypochrome Anämie läßt oft vergeblich nach der Quelle des Blutverlustes suchen. Positive Stuhlproben auf occultes Blut (21, 28) und auch Teerstühle führen wiederholt zur Annahme einer Magen-darmerkrankung mit intestinalen Blutungen.

Die klinisch faßbaren röntgenologischen Veränderungen der Lunge stellen sich erst Monate und Jahre nach den ersten Symptomen ein (31). Dann zeigt sich anfänglich eine dezente, flüchtige reticuläre Zeichnung der unteren Lungenfelder, die in der Vorgeschichte oft pneumonie-ähnliche Bilder vortäuschen kann (15).

Das äußere Erscheinungsbild des Patienten läßt oft einen leichten Hautikterus (42) und Gelbfärbung der Skleren (24), Blässe des Nagelbettes und der Schleimhäute (12), Lippenzyanose und Trommelschlegelfinger (37, 44) erkennen.

Überhaupt ist die Palette der Initialsymptome so vielseitig und -deutig, daß über einen längeren Zeitraum die verschiedensten Diagnosen gestellt werden.

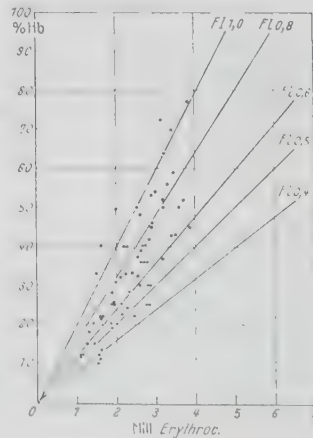
B L U T B E F U N D E

Die Anämie bei der iLH hat den Charakter einer Blutungsanämie. Sie läßt häufig an ein primär hämatologisches Leiden denken. Sie kann schleichend und langsam auftreten und so der eigentlichen klinischen Manifestation um Jahre vorausgehen und ein beträchtliches Ausmaß erreichen. Dagegen konnte D i t t o (14) über Jahre hinaus, trotz persistierender pulmonaler Infiltrationen, den Nachweis einer Anämie nicht erbringen.

Das Ausmaß der Anämie und das Fehlen weiterer hämatologischer Befunde, sowie eines Blutverlustes nach außen, können bereits an eine iLH denken lassen.

Die Hb-Werte sind in der Regel stark erniedrigt (42, 49). Der Färbeindex liegt weit unter 1 (20), Werte zwischen 0,6 und 0,8 werden am häufigsten beobachtet (15). Das Serumeisen ist erniedrigt (49).

Hämoglobin- und Erythrozytenwerte bei der iLH. Die eingetragene Schar von Geraden grenzt verschiedene Bereiche des Färbeindex (FI) ab. Abbildung entnommen aus D ö r i n g (15)



Im Anfangsstadium kann ein gutes Ansprechen der iLH auf eine Eisentherapie verzeichnet werden.

Die Erythrozyten weisen alle Merkmale des Eisenmangels auf, wie Mikrozytose, Hypochromie, Poikilozytose, deutliche Anisozytose und Polychromasie (13, 15, 18, 20).

Im akuten Stadium der Erkrankung ist im Serum kein Haptoglobin nachzuweisen. Erst mit fortschreitender Besserung der Anämie und des klinischen Gesamtbefundes wird das Haptoglobin wieder meßbar und normalisiert sich schließlich. Es muß angenommen werden, daß freies Hämoglobin in die Blutbahn gelangt und das Haptoglobin absättigt. B u r m e i s t e r (7) glaubt, daß der Haptoglobinschwund durch Rückdiffusion eines Teiles des übermäßig freigesetzten Hämoglobins in die Lungenkapillaren zustande kommt.

Die Serum-Elektrophorese zeigt eine leichte Abnahme in α_1 , α_2 und gamma-Globulin (43). D ö r i n g (15) fand bei der Elektrophorese eine normale, dem Hb A entsprechende Wanderungsgeschwindigkeit. Bei akuten Schüben sah er gewöhnlich eine mäßige Vermehrung der α_2 und der beta-Globuline. Bei zwei Patienten von uns war die Elektrophorese normal.

Die osmotische Resistenz der Erythrozyten zeigt vorwiegend normale Werte (43).

Untersuchungen der Erythrozytenkinetik mit ^{51}Cr -markierten Erythrozyten sind mit einer scheinbar halben Erythrozytenüberlebenszeit von 14 Tagen (11,5 Tage (42), 15 Tage (18)) deutlich verkürzt (Norm 28 ± 5 Tage) (24, 43). Durch gleichzeitige Organmessungen kann man, wie zu erwarten, eine Anreicherung der ^{51}Cr -markierten roten Blutzellen in der Lunge nachweisen. Trotz der verkürzten Überlebenszeit kann über der Milz keine vermehrte Ab-

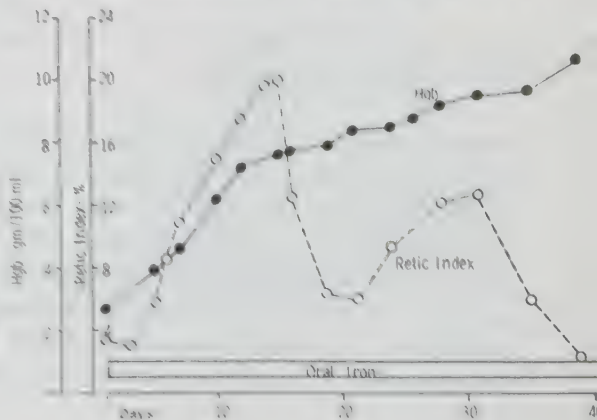
gerung von markierten Erythrozyten nachgewiesen werden. Durch den Verlust ^{51}Cr -markierter Zellen in das Lungenparenchym und die Produktion und Ausschwemmung nicht markierter Erythrozyten aus dem Knochenmark in die Blutbahn kommt es zu der scheinbaren Verkürzung der Erythrozytenüberlebenszeit (24).

Die Erythrozyten müssen durch Hämorrhagien in das Lungengewebe verloren gehen, nicht aber, wie bei einer hämolytischen Anämie zu erwarten, durch intravasale Hämolyse, da in diesem Fall eine Anreicherung der roten Blutzellen in Milz und Leber zu fordern wäre. Dies war nicht der Fall (7, 12, 24, 43).

Es findet sich bei Patienten mit ill. eine progressive Herabsetzung des Radioeisenpools in den zirkulierenden roten Blutzellen (15) zugunsten einer Sequestration von ^{59}Fe -markierten Erythrozyten über der Lunge (7).

Eine Erhöhung der Retikulozytenzahl findet sich fast überall. Sie ist als Zeichen einer kompensatorischen Steigerung der Erythropoese und einer vermehrten Knochenmarksfunktion zu verstehen (17, 42, 49). Durch eine therapeutische Eisenzufuhr konnte ein weiteres Ansteigen der Retikulozytenzahl erreicht werden (15), wie nebenstehende Kurve von H v a t (21) zeigt:

Die Wirkung der oralen Eisentherapie (45 mg/die) auf die Hämoglobinwerte (Hgb) u. die Retikulozytenzahl (Retic Index). Am 21. Tag trat eine pulmonale Blutung ein.



Die Leukozytenzahlen unterliegen bei der iLH starken Schwankungen. Man sieht während der Krisen oft ein erhebliches Ansteigen der Leukozytenzahl, zuweilen aber auch erniedrigte Werte. Bei unserer Patientin E. W. mit foudroyantem Verlauf waren die Leukozyten auf 21.400 erhöht. Leukopenische Werte trifft man gehäuft im Intervall (20).

Im Differentialblutbild tritt beim akuten Schub der Erkrankung eine Linksverschiebung und eine Eosinophilie auf. D ö r i n g (15) weist darauf hin, daß die im Schrifttum erwähnte Eosinophilie als Hinweis auf ein immunallergisches Geschehen bei der iLH von geringem Aussagewert ist, da die gerade bei Kindern häufigen Wurmerkrankungen in den wenigsten Fällen ausgeschlossen worden sind.

Knochenmarkspunktionen offenbaren eine Hyperplasie der roten Reihe und das Fehlen färbbaren Eisens in Normoblasten und Retikulumzellen (17, 21). Die geringe Eisenspeicherung im Knochenmark steht in starkem Kontrast zu der massiven Anhäufung von färbbarem Eisen in der Lunge (38, 43).

Die zum Ausschluß einer hämorrhagischen Diathese als Ursache für die intrapulmonalen Blutungen untersuchten Gerinnungsfaktoren, sowie die Prothrombinzeit, Blutungszeit und Gerinnungszeit sind normal (43), so daß eine Koagulopathie für die Pathogenese der iLH nicht in Betracht kommen dürfte.

Eine gelegentliche Zunahme des Serumbilirubins wird öfter beobachtet (13, 20, 43), so auch bei unserer Patientin E. W.. Vermutlich ist dies auf die Reabsorption der Hämoglobinabbauprodukte aus der Lunge zurückzuführen.

Die Ähnlichkeit der bei der iLH erhobenen Blutbefunde mit denen erworbener hämolytischer Anämien hat nach Antikörpern suchen lassen, ohne jedoch bei einer grösseren Zahl von Patienten krankhafte serologische Befunde erheben zu können.

Serologische Untersuchungen auf Syphilis (17), LE-Zellen (17, 41, 44), Latex-Fixations-Test und Coombs-Test (17, 28, 43) waren immer negativ. Säurehämolysine und andere Antikörper gegen Erythrozyten (18) waren ebenso negativ wie Komplementfixationstests mit Antikörpern gegen Herz, Leber, Lunge, Schilddrüse und Niere (44). Kälteagglutinine sind selten (23, 43). Beim Versuch mit Agargel-Doppel-Diffusionstechnik gegen normales Lungengewebe und Lungengewebe von iLH-Erkrankten konnten bei der iLH keine Antikörper gegen Lungengewebe nachgewiesen werden (14). H e i n e r (19) berichtet von Antikörpern gegen Milcheiweiß bei iLH in der Kindheit. Diese Antikörper konnten von anderen Autoren nicht gefunden werden.

Wir konnten in einem Krankheitsfall eine positive Latex-CRP-Reaktion, ebenso wie organspezifische Antikörper gegen Kerne nachweisen.

L U N G E N B E F U N D E :

Symptome, physikalische und funktionelle Befunde

Der Lungenbefund variiert zu Beginn der Erkrankung stark. Die anfangs diskreten physikalischen und röntgenologischen Veränderungen sind von der Häufigkeit und der Stärke der Attacken abhängig; dabei ist der Zeitpunkt des Auftretens von Lungensymptomen bei den einzelnen Patienten sehr verschieden.

Die röntgenologischen Veränderungen sind anfangs zunächst nur flüchtiger Natur und sind dadurch nur sehr schwer nachweisbar. Durch Resorption der sich in den Alveolen befindlichen Extravasate können sich die röntgenologischen Befunde innerhalb von Tagen völlig ändern und sogar wieder vollkommen verschwinden.

Die durch die intrapulmonalen Hämorrhagien verursachten Lungenveränderungen bewirken bei den Patienten zunächst subjektiv eine Belastungsdyspnoe, die sich nach mehreren Rezidiven in eine Ruhedyspnoe verstärken kann. Objektiv kann bei Patienten mit bereits ausgeprägten anatomischen Veränderungen der Lunge und einer leichten Anämie eine Cyanose festgestellt werden. Bei stärkerer Anämie fehlt diese, da trotz einer verminderten Sauerstoffsättigung des Blutes nicht genügend Hämoglobin zur Verfügung steht. Die trotz der schweren Atemstörung fehlende Cyanose kann anfangs über den Schweregrad der Erkrankung hinwegtäuschen.

Die schon teilweise ausgeprägten röntgenologischen Erscheinungen lassen einen eindeutigeren Perkussions- und

Auskultationsbefund erwarten, als es bei den meisten beobachteten Erkrankten der Fall ist. Während der Attacken mit starken Blutungen hört man besonders über den basalen Lungenfeldern feuchte Rasselgeräusche und teilweise auch Crepitatio.

Treten vor einer sicheren Diagnosestellung Fieberschübe auf, die mit pulmonalen Beschwerden verbunden sind, kann leicht ein pneumonieähnliches Bild vorgetäuscht werden.

Der durch die intrapulmonalen Blutungen verursachte Blutauswurf soll besonders morgens auftreten (15). In seinem Schweregrad reicht er von rostfarben tingiertem Sputum bis zu massiven Hämoptysen. Sind makroskopisch keine Blutbeimengungen sichtbar, so muß der mikroskopische Nachweis von Hämosiderophagen - abgeschlifferten Alveolarepithelien, die das in den Alveolen liegenden Hämosiderin phagozytiert haben - im Sputum und im Magenspülwasser erbracht werden. Kleinere Blutbeimengungen können Zahnfleischblutungen vortäuschen und werden auch häufig von den Patienten so gedeutet. Bei Kleinkindern findet man statt der Hämoptysen häufiger eine Hämatemesis (15).

Die bei den Lungenfunktionsprüfungen erhaltenen Ergebnisse stehen nicht im Verhältnis zu den von den Patienten geklagten subjektiven Beschwerden.

Die Vitalkapazität ist als Ausdruck einer restriktiven Ventilationsstörung vermindert (2, 16, 17). R o b e r t s (38) fand eine um 36 % von der Norm erniedrigte Vitalkapazität ohne ein Anzeichen irgendeines bedeutsamen obstruktiven Atemwegproblemes. Während akuter Schübe verringert sich die Vitalkapazität. In den zwischen den

Exazerbationen liegenden Zeiträumen kann eine stetige Zunahme der Vitalkapazität nachgewiesen werden (17). Diese Verbesserung zeigt, daß eine Reduktion des Lungenvolumens reversibel sein kann.

Weiterhin sind der Atemgrenzwert, die Totalkapazität der Lunge (2, 17, 16) und die Diffusionskapazität vermindert (18, 22, 37).

A l l u e (2) berichtet von einem Kind mit iLH, das über einen Zeitraum von 11 Jahren beobachtet worden war, bei dem die Lungendehnbarkeit und die Diffusionskapazität auffallend vermindert waren. Untersuchungen der Sekundenkapazität und des funktionellen Residualvolumens liegen ebenfalls unter der Norm (2, 17). Eine Ruhetachypnoe wird häufig beobachtet. Das bei unserer Patientin J. B. angefertigte Spirogramm zeigte keinen Anhalt für eine eingeschränkte Atemfunktion.

Die bei den verschiedenen Autoren aufgeführten Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfungen müssen als restriktive Ventilationsstörungen gewertet werden. Sie verdeutlichen die weiten Variationsmöglichkeiten der Lungenfunktion bei Patienten mit iLH. Die Ergebnisse stimmen gut mit dem klinischen Befund überein: sie sind normal bei Patienten mit geringem Befund der Krankheit und zeigen graduelle Verschlechterungen bei Fortschreiten der Erkrankung und gehäuft auftretenden Exazerbationen (2).

Die durch die pulmonalen Hämorrhagien verursachten zelligen Infiltrationen und die vermehrte Bindegewebsbildung führen zu einer Verdickung der Alveolarsepten und damit zu einer mangelhaften Arterialisierung des Blutes.

R Ö N T G E N B E F U N D

Die Röntgenbefunde des Thorax sind bei der iLH besonders zu Beginn der Erkrankung in Ausdehnung und Gestalt sehr unterschiedlich. Sie werden sowohl durch die rezidivierenden Lungenblutungen in die Alveolen als auch durch die dadurch resultierende Hämosiderose der Alveolarsepten und des Interstitiums hervorgerufen. Dies führt in der Folge zu einer Verbreiterung der Alveolarsepten durch Kapillarerweiterung und Infiltration mit Plasma- und Mastzellen (33).

Trotz auffallender röntgenologisch nachweisbarer Infiltrate während eines akuten Schubes bekommt man oft nur minimale physikalische Lungenbefunde (20,28).

Röntgenaufnahmen vom Thorax können bei der iLH über einen langen Zeitraum unauffällig bleiben. K a r l i s h (22) berichtet über zwei Patienten, von denen einer mit einem akuten klinischen Verlauf mit rezidivierenden Hämoptysen nach 11 Monaten starb, ohne jemals irgendwelche röntgenologische Veränderungen der Thoraxorgane gezeigt zu haben. Der andere Patient hatte auffallende röntgenologische Veränderungen, bot aber ansonsten keine auffälligen Symptome.

Bei der Beurteilung der röntgenologischen Befunde kann man zwei Stadien voneinander unterscheiden. Das Stadium I der flüchtigen Lungenverschattungen zu Beginn der Krankheit und das Stadium II der progredienten irreversiblen Strukturverdickungen und Verschattungen in der fortgeschrittenen Phase (33). D ö r i n g (15) zeigt drei röntgenologische Kriterien auf: 1. reversible, multiple, pulmonale Infiltrate, 2. wechselnde Konfluenz der Herde und 3. retikuläre Streifenzeichnung.

Zu Beginn der Erkrankung findet man flüchtige röntgenologische Erscheinungen, die meist vollständig reversibel sind. Sie zeigen sich in bilateralen, besonders parahilären flächenhaften Verschattungen von variabler Dichte und Ausdehnung. Es werden auch miliare, disseminierte Schatten (33), weichfleckige Herde und diffuse Trübungen (15) gesehen, wobei die Spitzenfelder in der Regel nicht befallen sind. Die Veränderungen nehmen basalwärts zu.

Nach mehreren Attacken mit pulmonalen Hämorrhagien bleiben röntgenologische Veränderungen bestehen, die aber in ihrer Ausprägung noch unterschiedlich starke Veränderungen erfahren können. Die Erscheinungen nehmen bei weiteren Rezidiven schubweise an Intensität zu und sind nicht mehr rückbildungsfähig.

Im "II. Stadium" findet man bevorzugt perihilär und in den Unter- und Mittelfeldern streifig- netzförmig angeordnete Verstärkungen der Lungenzeichnung, aus denen sich feinere, knötchenförmige Infiltrate von miliarer Größe entwickeln. Mit weiteren Rezidiven treten vermehrt Verschleierungen und disseminierte Fleckschatten hinzu. In diesem Stadium kommt es nur noch vereinzelt und verzögert zu einer leichten Rückbildung der röntgenologisch sichtbaren Erscheinungen. Die unterschiedlichen Befunde sind jetzt nicht allein durch das in den Alveolen befindliche Blut, sondern zusätzlich durch eine Verbreiterung der Alveolarsepten und des Interstitiums infolge einer progredienten fokalen Hämosiderose des Lungengewebes bedingt.

Die anfänglich gute Rückbildungsfähigkeit und die nach mehreren Schüben auftretenden häufigen Wechsel der röntgenologischen Befunde sind für das Erscheinungsbild der iLH typisch.

Die Hiluslymphknoten sind im Röntgenbild meist nicht vergrößert. Dagegen ist die Arteria pulmonalis wiederholt erweitert dargestellt worden (33, 38) und führt so im fortgeschrittenem Stadium zu einer Verbreiterung der Hili.

Die geschilderten anfangs flüchtigen, in Form und Ausdehnung später recht unterschiedlichen röntgenologischen Befunde erschweren eine Diagnosestellung auf Grund des Röntgenbildes erheblich. Im "I. Stadium" können die Lungenverschattungen verbunden mit Hämoptysen differentialdiagnostisch nicht nur an eine iLH, sondern auch an einen Lungeninfarkt oder an spezifische und unspezifische Infiltrate vom bronchopneumonischen Typ denken lassen (33). Ohne genaue Kenntnis der anderen klinischen Parameter müssen im "Stadium I" viele akut verlaufende Lungenerkrankungen differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen werden, ebenso im "Stadium II", wo insbesondere die chronisch disseminierten Lungenkrankheiten bei der Differentialdiagnose berücksichtigt werden müssen. Allein durch den Röntgenbefund der Thoraxorgane kann daher eine sichere Diagnose nicht gestellt werden.

L E B E R , M I L Z
und
L Y M P H K N O T E N

D ö r i n g (15) konnte besonders während oder nach akuten Schüben häufig, aber keineswegs konstant eine Leber- und Milzvergrößerung finden. Bei M a t s a - n i o t i s (28) waren bei mehr als der Hälfte der Patienten Leber und Milz vergrößert. Bei F u l h e i - h a n (17) war das Abdomen ohne klinischen Befund, insbesondere konnte eine Leber- und Milzvergrößerung nicht festgestellt werden, ebenso bei A l e d o r t (1) und D i t t o (14). S l a g e r (43) hatte ~~einen~~ normalen bis leicht vergrößerten Leber- und Milz-Palpationsbefund, vor allem bei Patienten mit häufigen Transfusionen und häufiger Eisentherapie. D ö r i n g (15) führt die Lebervergrößerung auf eine latente oder manifeste Rechtsdekompensation des Herzens zurück. Bei der Sektion bietet sich dann das Bild einer akuten oder chronischen Stauungsleber.

Der Milzvergrößerung wird von S t e i n e r (46) besondere Beachtung geschenkt. Für ihn spielt die Milz bei der Pathogenese im Sinne einer immunoallergischen Erkrankung eine herausragende Rolle. Durch die Produktion eines sensibilisierenden Agens mit Vergrößerung der Milz soll in der Lunge eine Antigen-Antikörperreaktion ausgelöst werden.

Die pulmonalen und hilären Lymphknoten sind fast regelmäßig vergrößert, sind im Röntgenbild aber dennoch nicht immer nachweisbar (20).

V E R L A U F
und
K R A N K H E I T S D A U E R

Der klinische Verlauf der Krankheit ist durch den schubweisen Wechsel von Remissionen und Exazerbationen gekennzeichnet.

Man kann einen mehr akuten von einem chronischen Verlauf unterscheiden (41). Die akute Form der iLH kann, wie bei unserer Patientin E. W., in einen foudroyanten Verlauf übergehen und mit einem plötzlichen Tod enden (8, 13). Die mikroskopische Untersuchung des Lungengewebes bei B ü s i n g (8) zeigte aber das klassische Bild einer weit fortgeschrittenen iLH mit starker Fibrose. Es muß daraus geschlossen werden, daß der Patient schon längere Zeit an der Erkrankung litt, obwohl die ersten Symptome erst kurz vor dem Tode aufgetreten sind.

In der Mehrzahl der Fälle kommt es zu immer häufiger auftretenden Attacken mit fieberhaften Schüben, Husten, starker Dyspnoe, massiven Lungenblutungen und Hämoptysen, die schließlich durch Kreislaufkollaps zum Tode führen.

Der chronische Verlauf ist weit häufiger. Er schreitet nur langsam und graduell fort und zeigt nur vereinzelt Rezidive mit milden Exazerbationen. Er tritt besonders im Erwachsenenalter auf.

Die durchschnittliche Überlebenszeit bewegt sich zwischen zwei Jahren (41), zweieinhalb Jahren (9, 42), drei Jahren (11, 43) und dreieinhalb Jahren (27). Der von S a m u e l s (41) beobachtete längste Verlauf betrug sieben Jahre; eine Überlebenszeit von über zehn Jahren gilt als außergewöhnlich.

Zusammenstellung akuter u. chronischer Verläufe der i. LH.

Akute Verläufe			Bei. protokollierte Verläufe		
Autoren	Alter bei Beginn	Krankh.-Dauer	Autoren	Alter b. Beginn Jahre	Krankheits-Dauer Jahre
BÄSSLER u. DIETEL (1957)	9 Mon.	4 Mon.	WYLLIE u. Mitarb. (1948)	1	>6
HIRRLÉ (1952)	7 Mon.	2 Mon.	WISSLER (1937)	1 1/2	>6 1/2
WIGOD (1955)	11 Mon.	4. Mon.	ELGENMARK u. KJELLBERG (1948)	2	>6
MONTALDO (1938)	21 Mon.	3 Mon.			
NANCERIEVILL (1949)	2 J.	5 Woch.	CASTRO-FREIRE u. CORDEIRO (1948)	3	>7
HUTCHINSON (1954)	6 J.	9 Mon.	CORRIDAN u. Mitarb. (1952)	5	>9
CELEN (1931)	10 J.	4 Mon.	ABRIKOSOV (1947)	5	6
GORANOV u. STOYKOV (1948)	16 J.	4 Mon.	SOERGEL (1957)	6	7
FLORIAN (1956)	27 J.	6 Mon.	SOERGEL	6	10
TAIT u. CORRIDAN (1952)	31 J.	8 Mon.	CASTRO-FREIRE u. CORDEIRO (1948)	6	>10
SMITH u. FIENBERG (1958)	33 J.	6 Woch.	HERZOG (1954)	6	20
			BRUWER u. Mitarb. (1956)	7	8 1/2
			DÖRRING u. GÖTTE (1957)	7	10
			SANDOE (1954)	9	16
			MUNDT u. KRIEDEL (1952)	9	>17
			HAMER (1955)	13	>6
			BROWNING u. HOUGHTON (1956)	19	>10
			RUSSI u. WINGO (1956)	30	7

Tabelle aus D ö r i n g (15)

Langzeitprognosen der iLH scheinen von der Schwere und der Häufigkeit der auftretenden Krisen abhängig zu sein. Hinzutretende Infektionskrankheiten sollen die Auslösung bzw. Verschlimmerung akuter Krankheitsschübe provozieren.

Typisch für die iLH ist zu Beginn der Erkrankung ein symptomfreies oder -armes Intervall von Wochen bis zu Jahren (15). Im fortgeschrittenen Stadium bestehen nicht nur während des akuten Schubes, sondern auch in den Zeiten der Remission subjektive und objektive Beschwerden wie Anämie, Dyspnoe und Zyanose.

Der Tod kann in jeder Stufe der Krankheit eintreten. Eine häufig beobachtete Todesursache ist nach jahrelangem Verlauf die Rechtsherzinsuffizienz (11).

P L A S M A E I S E N -
und
E I S E N S T O F F W E C H S E L

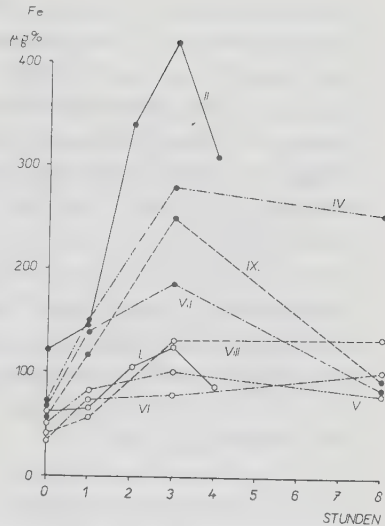
Die bei der iLH stark ausgeprägte Anämie ist bereits ein erster Hinweis auf einen bestehenden Eisenmangel. Bei den Laboruntersuchungen kann dann auch bis auf wenige Ausnahmen ein erniedrigter Serum-Eisen-Wert festgestellt werden, dem das völlige Fehlen Berliner-Blau-positiven Materials im Knochenmark entspricht.

Bei den mehr milde verlaufenden Fällen mit langanhaltenden Remissionen kann die Anämie und der Eisenmangel gering sein oder auch völlig fehlen.

Nach oraler Eisenbelastung kommt es zu einer guten Resorption. Bei den meisten Patienten steigt die Serum-eisenkonzentration an. Bei Patienten mit unvermindert niedrigem Plasmaeisen wird das resorbierte Eisen direkt in die leeren Eisenspeicher im Knochenmark abgezogen.

R o s i v a l (40) glaubt, den Verlauf der peroralen Eisenbelastungskurve als Maßstab für die Aktivität der Krankheit bzw. ihrer therapeutischen Beeinflußbarkeit heranziehen zu könne. Er konnte anhand der peroralen Eisenbelastungskurven (p.E.) demonstrieren, daß die Kurve während der Remission den zu erwartenden steilen Verlauf nimmt. Zum Zeitpunkt der Exazerbation ist der Kurvenverlauf dagegen flach und läßt so eine verminderte Eisenresorption vermuten (39), wie die Abbildung aus R o s i v a l (40) zeigt:

Perorale Eisenbelastungskurve während der Exazerbation und am Anfang der Remission der iLH. Serum-eisen in $\mu\text{g}\%$ auf der Ordinate. Zeitintervalle in Stunden nach Einnahme von 176 mg Eisen als Eisenglukonat mit 160 mg Ascorbinsäure per os auf der Abszisse (0 Stunden = Nüchternwert); leere Kreise = p.E. während der Exazerbation, volle Kreise = p.E. am Anfang der Remission; Nummerierung der Kurven = Patientennummer



Im Gegensatz zur primären Siderophilie (Hämochromatose) findet man bei der iLH eine Hypersiderämie (6). Sie ist Folge des Eisenverlustes in die Lunge. Dabei wird das Serumeisen nicht direkt durch das Lungenparenchym weggerafft, das markierte Eisen wird vielmehr erst vom Knochenmark aufgefangen und zur Hämoglobinbildung herangezogen.

Untersuchungen des Eisenstoffwechsels mit ^{59}Fe zeigten drei für die iLH typische Besonderheiten:

1. extrem hoher Eisengehalt des Lungengewebes
2. selektiver Befall der Lunge
3. weitgehende Irreversibilität der Eisenablagerung (6).

Das Szintigramm der Körperoberfläche zeigt keine vermehrte Eisenspeicherung über der Leber und eine leichte Zunahme der Radioaktivität über der Milz. Über dem Knochenmark ist ein hyperkinetischer Eisenstoffwechsel zu finden. Der Abstrom des transferringebundenen markierten Eisens aus dem Plasma und der Einbau in die Erythrozyten sind beschleunigt und vermehrt (23). Der szintigraphische Nachweis über der Lunge deutet auf einen Verlust ⁵⁹Fe-markierter Erythrozyten vom zirkulierenden Blut in das Lungengewebe hin. Er kann erst erbracht werden, wenn es infolge intraalveolärer Blutungen zu einer Ablagerung markierten Eisens gekommen ist. Während die Radioaktivität über dem Knochenmark kontinuierlich fällt, steigt sie über der Lunge während der Hämorrhagien an (39).

Während eines akuten Schubes sinkt der Serumeisenspiegel; außerdem ist kein Haptoglobin im Serum nachweisbar (7). Die Aufnahme und Abgabe des Eisens erfolgen hyperkinetisch. Ein Vergleich der röntgenologisch veränderten Bezirke mit dem Szintigramm der Lunge zeigt eine zunehmende Aktivität über den befallenen Lungengebieten.

Das aus den zerfallenden Erythrozyten freigesetzte Eisen wird interstitiell - dort besonders in der Gefäßelastika (31) - als auch intraalveolär abgelagert. Teilweise wird es an den Alveolarsepten fixiert (24). Das sich intraalveolär befindende Eisen wird von Alveolardeckzellen phagozytiert. Nur ein geringer Teil kann expektoriert werden und erscheint dann in Form von Siderophagen nach Art der sogenannten Herzfehlerzellen im Magenspülwasser, besonders aber im Sputum (7).

Durch die Hämoptysen und die irreversible Eisenablagerung und -fixierung im Lungenparenchym kommt es zu einer stark ausgeprägten Hyposiderämie und einer darauf folgenden Anämie. Die Siderose der Lunge kann beträchtliche Ausmaße annehmen. Gegenüber einem normalen Eisengehalt der Lunge von 13 mg/100 g fand B u n g e r t (6) 817,8 mg/100 g Gesamteisen. Das würde dem achtzigfachen des normalen Gehaltes entsprechen.

Das Eisen wird fast ausschließlich in Form von Hämosiderin abgelagert (27). Eine Besonderheit besteht darin, daß es nur zu 10 % als Ferritin-Eisen, der eigentlich disponiblen Form des Eisens, in der Lunge vorkommt (6).

Die Sideropenie und die damit verbundene hypochrome Anämie resultiert aus der Unfähigkeit des Körpers, mittels physiologischer Transportmechanismen das in der Lunge fixierte Speichereisen für die Hämoglobinsynthese zu mobilisieren. Die Irreversibilität der Fixierung des Eisens ist typisch für die iLH (27), da das normalerweise als Hämosiderin abgelagerte Speichereisen dem Organismus zur Utilisation zur Verfügung steht.

Für das sich in den intraalveolären Siderophagen befindliche Eisen muß die Fähigkeit der Resorption fehlen. Das aber intrazellulär im Interstitium niedergeschlagene Eisen muß einer Mobilisation zur Verfügung stehen, da die stets ausgeprägte Siderose der hilären Lymphknoten als Hinweis auf eine Resorptionsmöglichkeit aufgefaßt werden muß (6, 27).

Widersprüchlich sind die Angaben über die Wirkung des Desferrioxamins, eines synthetischen Chelatbildners zur Eisenausschwemmung, das therapeutisch bei Hämochromatosen mit Erfolg eingesetzt wird. H y a t t (21) konnte durch Injektionen von Desferrioxamin die dreißigfache Zunahme der Eisenausscheidung im Urin erreichen, während D e G o w i n (12) und B u n g e r t (6) eine wesentliche Mobilisation der pulmonalen Eisenspeicher mit dem Chelatbildner nicht erreichen konnten.

P A T H O L O G I S C H E
A N A T O M I E

Da der klinische Verlauf der iLH keine zeitlich fest umrissene Einteilung erlaubt, sondern sich über einen Zeitraum von wenigen Wochen bis zu Jahren erstrecken kann, sind die autoptischen Befunde nicht einheitlich. Es lassen sich typische Befunde für einen akuten Verlauf von solchen für einen chronischen Verlauf abgrenzen.

Bei der Autopsie und auch bei Untersuchungen intravitalam mittels Biopsie stehen die anatomischen Veränderungen der Lunge im Vordergrund. Bei der Obduktion kollabieren die Lungen nicht, sie sind von auffallend fester Konsistenz und haben einen herabgesetzten Luftgehalt. Ihr Gewicht ist stark erhöht. Die Angaben schwanken zwischen 1.650 g (38), 2.000 g (13) und bis zu 3.000 g (27).

Die Oberfläche ist rot-braun bis dunkelrot gefleckt. Auf der Pleura befinden sich grobe petechiale Blutungen (38); sie ist stellenweise verdickt. Die Schnittoberfläche der Lunge hat eine bräunlich-rote Farbe. Sie ist teils homogen, teils unregelmäßig durchsetzt mit hämorrhagischen Gebieten (26). Durch eine Konsistenzvermehrung der befallenen Bezirke entsteht auf der Schnitfläche der Eindruck einer Hepatisation (15).

Die mittelgroßen bis kleinen Lungenarterien haben verdickte Wände und projizieren sich erhaben über der Schnitfläche (38). Die Bronchien und großen Gefäße zeigen makroskopisch in der Regel keine pathologischen Veränderungen. In einzelnen Fällen finden sich über dem ganzen Lungenparenchym zahlreiche bronchopneumonische Herde (13, 43).

Histologisch zeigen sich in den herdförmigen Blutungen kleinblasige Emphyseme, Atelektasen und eine interstitielle Fibrose. Die Herde liegen teils peripher, bevorzugt jedoch zentral und sind von noch unverändertem Lungengewebe umgeben.

Mikroskopisch sind die oft nur herdförmig befallenen Alveolen mit zahlreichen Erythrozyten, deren Abbauprodukten, Fibrin und reichlich hämosiderinbeladenen Makrophagen ausgefüllt (16). Pathologische Veränderungen werden zu Beginn der Erkrankung hauptsächlich in den Alveolardeckzellen und in den Alveolarkapillaren gesehen. Die Alterationen der Alveolardeckzellen bzw. Alveolarmakrophagen sind Folge der Überladung dieser Zellen mit Erythrozytenabbauprodukten, vor allem mit Hämosiderin (7).

Die intraalveolären Septen sind infolge einer manchmal knötchenförmigen, meist aber diffusen Fibrose mäßig bis deutlich verdickt. Sie enthalten stellenweise herdförmige und rundzellige interstitielle Infiltrationen von Leukozyten und Fibroblasten und eine Anhäufung von Hämosiderin. Gelegentlich sind die Alveolaroberflächen von einer hyalinen Membran überzogen, die an das Membransyndrom der Frühgeborenen denken läßt (5, 20).

Das Eisen ist einmal intrazellulär in Form von Hämosiderin in den Makrophagen abgelagert, zum anderen findet man auch extrazellulär freies eisenhaltiges Pigment in den Alveolarsepten, welches dann feinkörnig und diffus an den elastischen Fasern im Bereich des Stützgewebes der Intraalveolarsepten und an den kleineren Gefäßen niedergeschlagen ist.

Die weitgehende Zerstörung der elastischen Fasern in den Alveolarsepten, im Interstitium und in den Arteriolen, die sich in einer Verklumpung, Fragmentation und besenreiserartigen Aufsplitterung durch die Eiseninkrustation zeigt, ist typisch für die iLH.

Dabei zeigt sich, daß bei den perakuten und akuten Verlaufsformen mit frischen Blutungsbezirken, die innerhalb weniger Tage und Wochen zum Tode führen, die Destruktion des elastischen Fasergewebes der Alveolarsepten und der kleineren Arterien gering sein kann oder auch völlig fehlt.

Bei den mehr chronisch verlaufenden Formen findet man eine ausgedehnte Zerstörung der Lungenstruktur mit erheblicher Hämosiderose.

Im Interstitium kommen vereinzelt auch Fremdkörperriesenzellen mit phagozytierten Faserbruchstücken vor.

Die elektronenmikroskopische Untersuchung des durch Nadelbiopsie gewonnenen Lungengewebes zeigt weit ausgedehnte Veränderungen der Lungenkapillaren. Es kommt zu einer Anschwellung der pulmonalen Kapillarendothelien und zu einem Bruch in der Kontinuität der Basalmembran der Alveolar-kapillaren. E l l i o t t (16) konnte dichte, durchsichtige Proteinablagerungen in der kapillaren Basalmembran nachweisen. Diese Degenerationen beschränken sich ausschließlich auf die Basalmembran der Kapillaren, nicht auf die des Alveolarepithels. Der strukturelle Defekt der kapillaren Basalmembran scheint den Verlust von Kapillarinhalt in den Alveolarraum zu verursachen. E l l i o t t (16) glaubt, daß die Proteinablagerungen auf der Basal-

membran der Lungenkapillaren Immunkomplexe enthalten. Eine Autoimmunreaktion als Ursache für die Auflösung der Basalmembran konnte er allerdings nicht nachweisen.

Den Alveolardeckzellen fehlt teilweise das Epithel. Dadurch hat die Basalmembran Kontakt zum Alveolarraum. Hyatt (21) sah in einigen hyperplastischen Alveolardeckzellen große cytoplasmatische Myelinfiguren. Er vermutet, daß diese Myelinknäuel die Vorläufer eines oberflächenentspannenden Agens darstellen.

Die pulmonalen, hilären und mediastinalen Lymphknoten sind fast regelmäßig gestaut, enthalten Hämosiderinablagerungen, hämosiderinbeladene Makrophagen und vereinzelt Fragmente elastischer Fasern (26, 27).

Das Herz weist oft Veränderungen in Form einer Dilatation auf, ohne daß der Nachweis einer pulmonalen Hypertension anderer Genese, insbesondere eines Herzklappenfehlers erbracht werden kann. Das rechte Herz zeigt makroskopisch eine Erweiterung, teilweise in Kombination mit einer Hypertrophie des rechten Ventrikels (20).

Die Leber ist bei der Sektion meist ohne pathologischen Befund. Manchmal erscheint sie chronisch gestaut. Bei der Milz zeigen sich gelegentlich Hinweise auf eine lymphoide Hyperplasie (23).

Die pathologisch-anatomischen Veränderungen der Nieren in Form einer Glomerulonephritis werden in Kombination mit der iLH als GOODPASTURE-SYNDROM bezeichnet. Dieses Krankheitsbild soll wegen seiner nahen klinischen und morphologischen Verwandtschaft mit der iLH hier kurz Erwähnung finden:

Zu Beginn der Erkrankung überwiegen in der Regel Beschwerden von seiten der Lunge. Im Verlauf von Wochen bis zu Monaten treten dann erste Nierensymptome wie Proteinurie und Mikrohämaturie auf. Diese klinischen Erscheinungen stehen im weiteren Verlauf der Krankheit bei einem Drittel der Patienten im Vordergrund und stellen die unmittelbare Todesursache dar (27).

Beim Goodpasture-Syndrom lassen sich ebenso wie bei der iLH typische Befunde für einen akuten von einem mehr chronischen Verlauf abgrenzen.

Bei akuten Fällen sind die Nieren bei der Obduktion vergrößert, blaß und weich. Auf der Oberfläche finden sich petechiale Blutungen. Histologisch zeigen die Glomerula durch epitheliale Zellproliferationen gekennzeichnete Herdläsionen, wobei die Veränderungen von epithelialer Halbmondbildung bis zur völligen narbigen Obliteration reichen können. Die Kapillarschlingen sind durch Erythrozytenzylinder und Einlagerungen segmentkerniger Leukozyten verschlossen.

Bei einem mehr protrahierten Verlauf der Erkrankung überwiegen die proliferativ-entzündlichen Prozesse und resorptiven Vorgänge (27). Das Gewicht der Nieren kann leicht reduziert sein. Petechiale Flecken sind nicht sichtbar. Im Gegensatz zu den herdförmigen Veränderungen findet sich jetzt ein diffuser Befall aller Glomerula mit fibrotischer Umwandlung und Hyalinisierung sowie eine interstitielle Fibrose.

Die Nierenbeteiligung ist per definitionem das Unterscheidungsmerkmal der iLH gegenüber dem Goodpasture-Syndrom.

A T I O L O G I E
und
P A T H O G E N E S E

Die pathologisch - anatomischen Veränderungen des Lungengewebes mit den rezidivierenden Blutungen in das Lung parenchym und in die Alveolen haben die Diskussion um die Ätiologie und Pathogenese der iLH weitgehend bestimmt. Die von verschiedenen Autoren vertretenen Theorien sind sehr zahlreich und unterschiedlich. Dennoch oder gerade deswegen muß festgestellt werden, daß die Vorstellungen über die Ursache und das Wesen der iLH auch heute noch weitgehend hypothetischer Natur sind.

Unter den vielen verschiedenen Ansichten werden hauptsächlich folgende Theorien vertreten: C e e l e n (10) und P r o b s t (36) nahmen an, daß die Ursache der iLH in einer primären, isolierten, kongenitalen Schwäche oder einer sekundär entstandenen Schädigung des elastischen Fasergerüsts der Lunge zu suchen sei. Dabei soll es durch die Fragmentierung und Verringerung der elastischen Fasern zu einem Elastizitätsverlust kommen, der wiederum durch eine Strombahnerweiterung veränderte Strömungsverhältnisse zur Folge hat. Es kommt zu einer Strömungsverlangsamung und schließlich Stase mit konsekutiver Diapedesis- und Rhexisblutung in das Lungengewebe und den Alveolarraum.

Als weitere Ursache für das Syndrom wurde an Zirkulationsstörungen im Lungenkreislauf in Folge von Anomalien broncho-pulmonaler arterio-venöser Anastomosen gedacht (36), die zu Diapedesisblutungen und Degeneration der elastischen Fasern führen.

Die Überlegung, daß eine generalisierte oder lokal auf das Lungengewebe bezogene hämorrhagische Diathese zu der Lungen-erkrankung führen würde, wurde anhand von Blutuntersuchungen und Gerinnungsstagen widerlegt. Auch sprechen die sonstigen klinischen Parameter nicht für ein Blutungsübel.

Die Theorie von C e e l e n und P r o b s t wird durch die Tatsache entkräftet, daß das Lungengewebe bei Patienten mit akutem und schnell zum Tode führenden Verlauf keine degenerativen Veränderungen des elastischen Fasergewebes im Bereich von frischen Blutungsherden aufweisen konnte (21). Die intrapulmonale Blutung tritt also zuerst auf. Erst sekundär kommt es nach längerem Krankheitsverlauf zu einer Rarefizierung des elastischen Gewebes.

S o e r g e l und S o m m e r s (45) führen die Kapillarblutungen bei der iLH auf eine abnormale Entwicklung und Funktion der Alveolardeckzellen zurück.

In jüngerer Zeit wurde die Krankheit in zunehmendem Maße als ein immunoallergisches Geschehen gedeutet. S t e i n e r (46) und Z o l l i n g e r (53) glauben an eine Antigen-Antikörperreaktion, wobei die Lunge als Schockorgan im Mittelpunkt des Geschehens stehe. Die Ursache der allergischen Reaktion ist entweder eine Immunisation von außen durch ein noch nicht näher bestimmtes Antigen, das auf humoralem Wege oder durch Inhalation zur Lunge gelangt, oder eine durch lokale Erythrozytenzerfallsprodukte hervorgerufene Autoimmunisation. S t e i n e r (46) prägte daher für die iLH auch die Bezeichnung "immun-allergische Lungenpurpura".

Die Annahme einer autoimmunen Grundlage für die rezidivierenden Hämorrhagien ist eine attraktive obgleich

spekulative Möglichkeit. Die von E l l i o t t (16) mit dem Elektronenmikroskop nachgewiesenen Proteinablagerungen auf der kapillaren Basalmembran können als Immunkomplexanhäufungen gedeutet werden. Die von H y a t t (21) beschriebene Unterbrechung der Basalmembran und die degenerativen Veränderungen in den angrenzenden endothelialen Zellen können mit durch Komplement hervorgerufenen Membranschäden vereinbar sein. Eine serologische Untermauerung dieser Theorien konnte bisher jedoch nicht überzeugend erbracht werden.

Über eine immunallergische Genese diskutieren heute die meisten Autoren (12, 24, 29, 31, 42). Für diese Überlegungen spricht folgendes:

1. schubweiser Verlauf mit teilweise völlig beschwerdefreien Intervallen (15)
2. eine häufig beobachtete Eosinophilie
3. Vermehrung der Plasmazellen im RES (24)
4. gelegentlicher Nachweis von serologischen Antikörpern im Patientenblut (z.B. Kälteagglutinine)
5. Therapieerfolge mit Kortikosteroiden und Immunsuppressiva (47, 48).

K r e i t e r (24) glaubt, daß ein unbekanntes sensibilisierendes Allergen eine Antikörperproduktion hervorruft und in der Lunge zu einer Antigen-Antikörper-Reaktion mit anschließender Dilatation der Lungenkapillaren führt. Als Folge kommt es zu einer Stase, Diapedesis und Rhexis mit multifokalen unterschiedlich starken alveolären Blutungen.

Faktoren, die auf den pathogenetischen Prozeß auslösend wirken könnten, sind nur bei wenigen Fällen beschrieben worden. Die Komplement-Bindungs-Reaktionen verlaufen weitgehend negativ. Auch andere immunologische Untersuchungen waren unbefriedigend. Es kommt zu keiner stärkeren Gamma-Globulinvermehrung, keiner Vermehrung von Immunglobulinen und einer normalen Immunelektrophorese. Mit Hilfe der Immunfluoreszenz-Technik konnte keine Globulin-Bindungs-Reaktion mit dem Lungengewebe des Patienten festgestellt werden (25).

B ü s i n g (8) hält den angeführten Argumenten, die ausschließlich der immunallogischen Theorie Berechtigung geben wollen, die Tatsache entgegen, daß eine Besserung der Erkrankung durch die Cortisontherapie nur bei etwa der Hälfte der Patienten beobachtet worden ist, daß aber andererseits bis zu Jahren dauernde Remissionen ohne Cortison, allein mit Bluttransfusionen und Eisentherapie erreicht worden sind.

Es erhebt sich daher die Frage, ob die iLH weiterhin als eine monosystemische Erkrankung betrachtet werden kann. S t e i n e r (48) vertritt die Meinung, daß die iLH in der Mehrzahl der Fälle eine immunoallergische Erkrankung ist, daß sie aber auch bei anderen Fällen als Teilphänomen einer polysystemischen Autoimmunkrankheit vorkommen kann. B ü s i n g (8) glaubt, daß es sich bei der iLH um kein kausalpathogenetisch einheitliches Phänomen handelt.

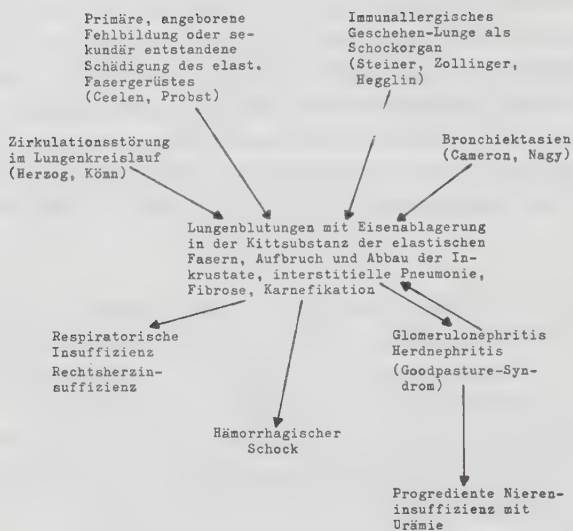


Tabelle:
Synopsis der ätiologischen Faktoren und der Pathogenese der idiopathischen Lungenhämosiderose (nach BUSING)

Die geschilderten differenten Ansichten über die Pathogenese schließen dabei einander nicht aus, sondern können jede für sich von Fall zu Fall ihre Gültigkeit haben. Pathogenetisch gemeinsam ist allen die pulmonale Hämorrhagie mit den irreversiblen Eisenablagerungen und der konsekutiven Rarefizierung des elastischen Fasergerüsts.

D I A G N O S E

Besonders zu Beginn der Erkrankung gestaltet sich die Diagnosestellung sehr schwer, da die Patienten nur über rezidivierende Hustenanfälle und eine leichte Belastungsdyspnoe klagen. Im weiteren Verlauf stellt sich dann häufig die für die iLH typische Trias heraus:

hypochrome Anämie

Hämoptysen

"atypische" Lungenverdichtungen.

Schwierigkeiten stellen sich ein, wenn Teile der charakteristischen Trias noch nicht bestehen oder völlig fehlen. So berichtet N i s s e n (34) von einem Patienten, bei dem 13 Jahre vergingen, bevor die ersten röntgenologischen Veränderungen auftraten.

Auch können die Hämoptysen sich nur in mikroskopisch im Sputum nachweisbaren Siderophagen äußern. Besonders bei Kleinkindern fehlen sie häufig ganz. Dort können Siderophagen im Magenspülwasser auf die Krankheit hindeuten.

Die Verwertung der Siderophagen im Sputum und im Magenspülwasser darf nur dann als diagnostisches Kriterium herangezogen werden, wenn der Ausschluß sekundärer Häm siderosen durch Herzkrankheiten erbracht ist (35). Bei der Magensaftanalyse auf Siderophagen ist zu beachten, daß sich per os verabreichtes Eisen in der Mucosa des Magens ablagern kann. K e n n e d y (23) empfiehlt daher, sechs Wochen nach der letzten Eisengabe zu warten und dann Nüchternsekret und Magenspülwasser auf Hämosiderin-Granula in den Zellen zu untersuchen.

Das Fehlen einer Erklärung für die teilweise schweren hypochromen Anämien stellt eigentlich schon einen diag-

nostischen Hinweis auf die iLH dar. Es müssen auch hier der Ausschluß eines hämolytischen Prozesses, einer generalisierten Blutungskrankheit und gastro-intestinaler und urogenitaler Blutungen erbracht werden. Der auch bei anderen Erkrankungen auftretende exzessive Eisenmangel läßt sich durch die Symptomatik von der iLH relativ leicht abgrenzen. Als wichtiger Baustein erweist sich der fehlende Nachweis von Hämosiderin-Partikeln im Knochenmarkspräparat als Maß für die stark verminderte Eisenspeicherung (7).

Die röntgenologischen Veränderungen sind besonders anfangs nur flüchtig. Eine Diagnosestellung, die sich allein auf den Röntgenbefund stützt, ist nicht möglich.

Da es bisher keine Röntgen- oder Laboratoriumsbefunde gibt, welche eine sichere diagnostische Hilfe darstellen, empfehlen die meisten Autoren die transthorakale Lungenpunktion (15, 18) oder als noch sichereres Kriterium die offene Lungenbiopsie (34, 37, 49).

Die Gowin (12) propagiert die Szintigraphie, welche die Retention ^{50}Fe -beladener Erythrozyten im Thorax während pulmonaler Blutungen demonstriert, als spezifisches diagnostisches Hilfsmittel, um das Risiko einer Nadelbiopsie oder offenen Lungenbiopsie zu vermeiden. Auch er räumt jedoch ein, daß die Lungenbiopsie die bisher zuverlässigste diagnostische Methode ist.

D I F F E R E N T I A L D I A G N O S E

Eine ausführliche Anamnese ist eine große Hilfe, um die iLH differentialdiagnostisch gegen die Erkrankungen abzugrenzen, die in ihrer Symptomatik der iLH teilweise ähneln. Besonders im monosymptomatischen Stadium des Leidens muß eine Vielzahl von Erkrankungen in die Überlegungen einbezogen werden.

Geht man von dem für die iLH typischen Trias aus, so muß man folgende Leiden berücksichtigen:

1. A n ä m i e

- 1.1. Blutungen aus dem Gastrointestinaltrakt
- 1.2. Blutungen aus dem Urogenitaltrakt
- 1.3. hämorrhagische Diathesen
- 1.4. hämolytisches Syndrom

2. H ä m o p t y s e n

- 2.1. pulmonaler Genese
 - 2.1.1. Lungentuberkulose
 - 2.1.2. Bronchiektasien
 - 2.1.3. Lungeninfarkt
 - 2.1.4. Lungentumore
 - 2.1.5. Lungenabszeß
 - 2.1.6. arteriovenöses Aneurysma
 - 2.1.7. Lungenmykose
 - 2.1.8. Bronchitis
 - 2.1.9. atypische Pneumonie
 - 2.1.10. Lungenlues
 - 2.1.11. Fremdkörperaspiration
 - 2.1.12. Morbus Osler
 - 2.1.13. Kollagenosen

- 2.2. extrapulmonaler Genese
 - 2.2.1. GOODPASTURE-SYNDROM
 - 2.2.2. hämorrhagische Diathese
 - 2.2.3. Mitralstenose
 - 2.2.4. akute Herzinsuffizienz
- 3. "atypische" Lungenver-
dichtungen
 - 3.1. atypische Pneumonie
 - 3.2. Pneumokoniosen
 - 3.3. Morbus Boeck
 - 3.4. Erythematodes disseminatus
 - 3.5. Periarteriitis nodosa
 - 3.6. Wegnersche Granulomatose
 - 3.7. Sklerodermie
 - 3.8. allergische Aspergillose
 - 3.9. interstitielle Lungenfibrose
(Hamman-Rich)

Die einzelnen aufgeführten Krankheiten lassen sich in der Regel durch ihre verschiedene klinische Symptomatologie und die spezifischen Untersuchungsmethoden von der iLH relativ leicht unterscheiden.

Schwierigkeiten bereitet die röntgenologische Abklärung, da einerseits im "Stadium I" das Röntgenbild nur flüchtige Veränderungen zeigt und im "Stadium II" die chronisch disseminierten Lungenkrankheiten mit bevorzugtem Befall der Unter- und Mittelregion besonders die Pneumokoniosen und Lungenmykosen, der iLH sehr ähneln. In diesem Stadium sind die häufiger auftretenden Lungenblutungen das entscheidende differentialdiagnostische Kriterium (10).

T H E R A P I E

Die therapeutischen Überlegungen gestalten sich bei der iLH wegen des schwer zu beeinflussenden wechsellvollen Verlaufes mit lang anhaltenden Spontanremissionen, wegen des geringen Beobachtungsgutes und der noch weitgehend ungeklärten Ätiologie und Pathogenese sehr schwer. Eine kausale Therapie konnte bisher noch nicht gefunden werden. So stützt man sich bisher auf symptomatische Maßnahmen, die von den verschiedenen Autoren in ihrer Effektivität sehr unterschiedlich bewertet werden.

Zu den frühen Therapieversuchen zählt besonders die perorale Eisenapplikation (1, 7, 18, 21) und die Bluttransfusionen (7, 9, 28), da die meist als erstes Symptom auftretende hypochrome Anämie auf diese therapeutischen Maßnahmen gut anspricht. Im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung ist die alleinige Eisentherapie nicht in der Lage, den starken Blutverlust in die Lunge auszugleichen, die Anämie zu bessern und die Lungenveränderungen zu beeinflussen. M u t z (30) hält die alleinige Eisenbehandlung nicht nur für erfolglos, sondern gelangt zu der Überzeugung, daß durch das übermäßige Eisenangebot die Lungenhämosiderose noch verstärkt wird. Dennoch hält er bei schweren Anämien die Eisentherapie in der Kombination mit Steroiden für angebracht. Auch R o s i v a l (38) propagiert die Kombinationstherapie und sah dabei bedeutende Remissionen.

Um das in der Lunge abgelagerte Eisen auszuschwemmen, wurde früher Desferrioxamin (Desferal^R) eingesetzt, das bei Hämochromatosekranken mit Erfolg angewendet wird.

V e z e n d i (49) und D e G o w i n (12) konnten bei der iLH keine überzeugende Wirkung feststellen. In jüngster Zeit kommt Desferal nicht mehr zur Anwendung.

Die aufgrund der Annahme eines immunallergischen Pathomechanismus von S t e i n e r (47) geforderte frühzeitige Splenektomie, besonders bei Kindern, ist als therapeutische Maßnahme ebenso verlassen worden. Die in der Literatur geschilderten widersprüchlichen Ergebnisse seit der ersten Milzexstirpation 1946 und die aus den verfügbaren Resultaten ersichtlichen, zeitlich begrenzten Besserungen des Krankheitszustandes lassen den Schluß auf eine günstige Beeinflussung des Krankheitsverlaufes nur in soweit zu, als die Krisen in ihrer Intensität und Häufigkeit wohl reduziert werden können, daß aber eine endgültige Heilung nicht zu erreichen ist.

Seit die These einer immunallergischen Störung bei der Pathogenese der iLH von den meisten Autoren anerkannt wird, wurden in zunehmendem Maße Steroide bei der Behandlung der iLH eingesetzt. Die Ergebnisse dieser Therapie wurden weitgehend positiv betrachtet. Einschränkend wird aber berichtet, daß Steroide nur im akuten Schub mit pulmonalen Blutungen gute Erfolge zeigen (7, 11) und einen Rückgang der Anfallshäufigkeit und der Schwere der Krisen bewirken, daß aber durch eine Langzeittherapie keine Krisen verhindert oder die Lebensaussichten wesentlich verlängert werden können (28).

Bei dem Problem der Dosishöhe und der Zeitdauer der Behandlung gehen die Meinungen auseinander. 1966 verabreichte K e n n e d y (23) seinen Patienten 60 mg/die Prednison oral. Nach zwei Tagen senkte er die Dosis um 10 mg/die bis zu einer Erhaltungsdosis von 20 mg/die. M a t s a - n i o t i s (28) therapierte mit Prednison 2 mg/kg KG

in Kombination mit hohen Antibiotikadosen während der akuten und subakuten Phase. Die Prednisongabe wurde dann bis zur Entlassung auf 1 mg/kg KG gesenkt, um dann bei einer Erhaltungsdosis von 5 - 15 mg/die für längere Zeit zu bleiben. M u t z (32) und R o s i v a l (40) gaben 1971 2 - 3 mg bzw. 1 mg Prednison pro kg KG in Kombination mit hochdosierten peroralen Eisengaben. Sie konnten damit stabile Remissionen auch bei vollständigem Absetzen der Therapie beobachten. R o s i v a l führte diese Therapie drei bis sechs Wochen durch, dann folgte ein stufenweiser vollständiger Abbau der Prednison dosis innerhalb von zwei bis vier Monaten. In dreimonatigen Abständen ließ er Blutkontrollen folgen. Bereits bei kleinen Abweichungen der Werte führte er eine perorale Eisenbelastung durch, da er während einer Remission einen steilen Kurvenverlauf und während einer Exazerbation einen flachen Verlauf der Eisenbelastungskurve demonstrieren konnte (39).

Als Langzeittherapie und in niedrigen Dosen wird die Prednisonapplikation von den meisten Autoren abgelehnt, da sie weder den Verlauf noch die Prognose der Erkrankung ändern würde (23, 28, 44, 45).

B u r m e i s t e r (7) empfiehlt einen wasserlöslichen Prednisolonester als Aerosol zusätzlich zu verabreichen, um am Ort des pathologischen Prozesses eine höhere Steroidkonzentration zu erreichen.

In der Absicht, unerwünschte und teilweise sehr ernsthafte Nebenwirkungen zu hoher Prednisongaben zu vermeiden, und in der Berücksichtigung, daß es sich bei der iLH aller Wahrscheinlichkeit nach um ein immunallergisches Geschehen handelt, wurde in letzter Zeit eine Kombinationstherapie

mit immunsuppressiven Zytostatika eingeführt. Nach V o r l a e n d e r (51) beeinflussen Kortikoide weniger die immunologischen Prozesse als die Folgezustände dieser Reaktionsabläufe in Zellen und Geweben. Bei schweren Verlaufsformen der iLH wird deshalb zu unterscheiden sein, ob die Prednisontherapie mit einer immunsuppressiven Therapie unter Verwendung eines Zytostatikums kombiniert werden soll. Die Entscheidung über die kombinierte Anwendung sollte aber auch unter dem Gesichtspunkt der Verträglichkeit der Steroide erfolgen, da es durch die Kombination mit z.B. Azathioprin möglich ist, einen steroideinsparenden Effekt zu erreichen. Die kombinierte Therapie mit Steroiden und Immunsuppressiva sollte auch bei einer Verschlechterung des Allgemeinbefindens begonnen werden.

Das am häufigsten verwendete zytotoxische Immunsuppressivum ist neben dem 6-Mercaptopurin (42) das Azathioprin (2, 30, 31) in einer Dosierung von 2,5 mg/kg KG (32), 2,5 - 5 mg/kg KG (48), 2 x 50 mg/die (25) oder abwechselnd 50 und 100 mg/die (9). M o e s c h l i n (30) gibt dem aus dem 6-Mercaptopurin entwickelten Azathioprin eine Vorrangstellung, da es oral deutlich besser verträglich sein soll als die Muttersubstanz. M u t z (32) propagiert für fulminant verlaufende Krankheitsfälle die Anwendung des gegenüber dem Azathioprin schneller wirkenden 6-Mercaptopurin.

Die Erfolge mit immunsuppressiver Zytostatikatherapie allein oder in Kombination mit Steroiden und auch Eisen werden überwiegend als befriedigend bewertet. Allerdings warnt der Begründer dieser Therapie, S t e i n e r (48),

vor einer Überbewertung der Azathioprinbehandlung, da er selbst bei einem Patienten eine immunsuppressive Behandlung ohne Erfolg durchgeführt hat. So konnte auch L a n e (25) mit einer Dosierung von 2 x 50 mg/die für ein Jahr keine Remissionen herbeiführen oder den Röntgenbefund des Thorax verbessern.

Die Behandlung mit zytostatischen immunsuppressiven Medikamenten sollte mit gebührender Vorsicht durchgeführt werden. Eine strenge Indikationsstellung und eine in Abständen von zwei Wochen durchzuführende Blutuntersuchung mit besonderer Berücksichtigung des hämatopoetischen Systems (32) sollten gewährleistet werden, da es trotz abgesetzten Medikamentes beim Azathioprin durch eine Leukopenie zum Tode kommen kann.

Es stellt sich daher das Problem, ob, und hier besonders bei Kindern, der Einsatz der heute am häufigsten benutzten Medikamentengruppen - den Steroiden und den immunsuppressiven Zytostatika - gerechtfertigt ist. Die durch die Art der iLH notwendige langjährige Therapie kann durch die starken Nebenwirkungen der Präparate Schäden provozieren, die unter Umständen gefährlicher sein können, als es die Krankheit selbst ist (40). Außerdem ist noch immer zweifelhaft, ob mit der ständigen Anwendung der zur Verfügung stehenden Präparate eine Rezidivfreiheit und damit eine kausale Therapie erreicht werden kann.

K R I T I S C H E
S C H L U S S B E T R A C H T U N G

Die iLH ist, analog zu den Angaben in der Weltliteratur, eine seltene Erkrankung, die allerdings wegen ihrer ungeklärten Ätiologie und Pathogenese zunehmende Aufmerksamkeit verzeichnen kann. Ihre charakteristischen Merkmale sind Husten, Hämoptysen, pulmonale Infiltrationen und eine hypochrome Anämie.

Seit V i r c h o w (50) 1864 von einer "braunen Induration" des Lungengewebes ohne Zeichen eines Herzfehlers berichtete, sind über Ursache und Entstehung des Leidens die verschiedensten Theorien aufgestellt worden, die jedoch nicht in der Lage waren, den eigentlichen Grund der rezidivierenden Hämorrhagien in das Lungengewebe endgültig zu klären.

Die von C e e l e n (10) vertretene Meinung, es handle sich bei der iLH um eine für das Kindesalter typische Erkrankung, muß aufgegeben werden, da in zunehmendem Maße über Erkrankungsfälle im Erwachsenenalter berichtet wird. Andere ausgedehnte epidemiologische Untersuchungen (15, 28) erbrachten keine weiteren Besonderheiten.

Eine sichere Diagnose im Anfangsstadium der Erkrankung zu stellen, gestaltet sich wegen einer Vielzahl von Initialsymptomen sehr schwierig, zumal die Symptomen-Trias - hypochrome Anämie, Hämoptysen und "atypische" Lungenverdichtungen - nicht immer geschlossen vorliegt.

Bedingt durch diverse Veröffentlichungen über iLH-Patienten und durch die mit verschiedensten Methodiken durchgeführten Untersuchungen erscheint die Symptomatologie sehr vielgestaltig. Abweichungen zeigen sich besonders bei den Röntgenbefunden. Es wird von Patienten berichtet, die nach mehrmonatigem akutem oder jahrelangem Verlauf mit rezidivierenden Hämoptysen keinerlei röntgenologische Befunde geboten haben (22, 34). Andererseits wird von eindeutigen röntgenologischen Veränderungen der Lunge ohne sonstige auffällige Symptome berichtet (22). Diese Tatsache unterstreicht die Vielgestaltigkeit der iLH und die Überlegung, daß allein anhand eines Röntgenbefundes die Diagnose einer iLH nicht gestellt werden darf.

Die Beschreibungen der pathologisch-anatomischen Veränderungen des Lungengewebes stimmen mit einem Großteil der Veröffentlichungen überein. Ansatzpunkte zur Diskussion über Ätiologie und Pathogenese bieten die elektronenmikroskopischen Untersuchungen von E l l i o t t (16) und H y a t t (21). Die von E l l i o t t getroffenen Feststellungen, daß ein struktureller Defekt der kapillaren Basalmembran für den Verlust von Kapillarinhalt in den Alveolarraum verantwortlich ist, und daß dieser Bruch in der Basalmembran durch Immunkomplexe enthaltene Proteinablagerungen in den Lungenkapillaren verursacht wird, konnte bisher nicht weiter gesichert werden. Auch die Vermutung, daß die von H y a t t beobachteten cytoplasmatischen Myelinfiguren oberflächenentspannende Agenzien darstellen sollen, ist hypothetischer Natur, da ein sicherer serologischer Nachweis für ein immunallergisches Geschehen noch aussteht.

Bei Abwägung aller Überlegungen über Ätiologie und Pathogenese der iLH erscheint dennoch die Theorie einer immunallergischen Genese dieser Erkrankung am naheliegendsten. Das wird auch durch die überwiegend guten Therapieerfolge mit Kortikosteroiden und immunsuppressiven Zytostatika unterstützt.

Die Prognose dieses Leidens ist ernst, hat sich in den letzten Jahren aber gebessert. Eine Rezidivfreiheit oder Heilung konnte trotz verbesserter Therapiemöglichkeiten jedoch noch nicht erzielt werden. Nur eine Klärung der ätiologischen und pathogenetischen Grundlagen der iLH vermögen die Anwendung einer kausalen Therapie zu gewährleisten.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Es werden drei Fälle von idiopathischer Lungenhämosiderose aus dem Zentralkrankenhaus Gauting der Landesversicherungsanstalt Oberbayern beschrieben. Nach Schilderung der klinischen und pathologisch - anatomischen Befunde dieser Patienten werden die Ergebnisse dieser Untersuchungen mit denen aus der Literatur verglichen.

Anhand der deutsch- und englischsprachigen Literatur der letzten Jahre wird ein Überblick über das Wesen der iLH vermittelt. Neben dem Eingehen auf die Epidemiologie, Symptomatologie, den Verlauf und die Dauer der Krankheit, finden die neuesten Erkenntnisse der pathologischen Anatomie - hier vor allem die elektronenmikroskopischen Befunde - sowie ätiologische und pathogenetische Überlegungen besondere Beachtung.

Als wertvolle diagnostische Untersuchungsmethode findet sowohl die transthorakale Lungenpunktion, die offene Lungenbiopsie sowie vor allem neuerdings die perbronchiale Lungenbiopsie besondere Erwähnung.

Von allen über Ätiologie und Pathogenese entwickelten Theorien erscheint die einer immunallergischen Genese am naheliegendsten. Die wohl derzeit wirksamste Therapiemöglichkeit ist deshalb die kombinierte Anwendung von Kortikosteroiden und zytotoxischen Immunsuppressiva.

Trotz zahlreicher Bemühungen vieler Untersucher konnte auch in den letzten Jahren noch immer keine befriedigende Erklärung für die pulmonalen Hämorrhagien bei der idiopathischen Lungenhämosiderose erbracht werden.

L I T E R A T U R

1. ALEDORT, L.M. and G.P. LORD: Idiopathic pulmonary hemosiderosis. Severe anemia without hemoptysis - One year follow-up of pulmonary funktion.
Arch. Intern. Med. (Chicago) 120:220-223 (1967)
2. ALLUE, X., M.B. WISE and P.H. BEAUDRY: Pulmonary Function Studies in Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis in Children.
Am. Rev. Resp. Dis. 107:410-415 (1973)
3. ANSPACH W.E.: Pulmonary Hemosiderosis
Amer. J. Röntgenol. 41:592 (1939)
4. BORŠOS-NACHTNEBEL, Ö.: Zur Pathologie der Lungenhämosiderose
Zbl. allg. Path. path. Anat. 79:174 (1942)
5. BUERGER, L. and J. HATHAWAY: Idiopathic pulmonary hemosiderosis with allergic pulmonary vasculitis
Thorax 19:311-315 (1964)
6. BUNGERT, H.J., H. LEONHARD und H.N. MACHA: Quantitative und qualitative Organeisenbestimmung bei primärer und sekundärer Lungenhämosiderose
Dtsch. med. Wschr. 97:692-695 (1972)

7. BURMEISTER, P. und
H. MERKER: Essentielle Lungenhäm-
siderose
Med. Klin. 68:433-37 (1973)
8. BÜSING, C.M.,
M. WANKE und
U.R. FÖLSCH: Beitrag zur Kenntnis der Patho-
genese der idiopathischen Lungen-
häm siderose.
Med. Welt 24:231-36 (1973)
9. BYRD, C.R.B.,
D.R. GRACEY: Immunsuppressive treatment of
idiopathic pulmonary hemoside-
rosis.
J. Amer. Med. Assoc.
226 1:458-59 (1973)
10. CEELEN, W.: Die Kreislaufstörungen der Lunge.
Henke/Lubarsch, Handbuch der
speziellen Pathologie, III/3,1
Springer, Berlin 1931
11. CHRISTIE, R.V.: Idiopathic pulmonary haemosi-
derosis
in Textbook of Medicine, Cecil-
Loeb
Sounders Comp. Philadelphia +
London 12th Edition 541-42 (1967)
12. DE GOWIN, R.L.,
L.B. SORENSEN,
D.B. CHARLESTON,
A. GOTTSCHALK and
J.H. GREENWALD: Retention of radioiron in the
lung of a woman with idiopathic
pulmonary hemosiderosis.
Ann. Intern Med. 69:1213-20
(1968)
13. DI MAIO, D.J.,
M.B. ZEICHNER and
V.J.M. DI MAIO: Sudden death in a woman with
unsuspected idiopathic pulmo-
nary hemosiderosis.
J. Amer. med. Ass. 206:2520
(1968)

14. DITTO, W.R. and A.J. OGNIBENE: Idiopathic pulmonary hemosiderosis without anemia
Arch. Intern. Med. (Chicago) 114:490-493 (1964)
15. DOERING, P.: Die idiopathische Lungenhäm siderose
Ergebn. Inn. Med. Kinderheil- kd. 14:482-556 (1960)
16. ELLIOTT, M.L. and C. KUHN: Idiopathic pulmonary hemosi- derosis. Ultrastructural ab- normalities in the capillary walls
Am. Rev. Resp. Dis. 102:895- 904 (1970)
17. FULHEIHAN, F.J.D., R.T. ABOUD and R. HUBAYTAR: Idiopathic pulmonary hemosi- derosis. Case report with pul- monary function tests and review of the literatur.
Amer. Rev. Resp. Dis. 98:93-97 (1968)
18. GILMAN, P.A. and W.H. ZINKHAM: Severe idiopathic pulmonary hemosiderosis in the absence of clinical or radiological evidence of pulmonary disease.
J. Pediat, 75:118-121 (1969)
19. HEINER, D.C., J.W. SEAR and W.T. KNICKER: Multiple precipitins to cow's milk in chronic respiratory disease.
Amer. J. Dis. Child 103:634- 654 (1962)
20. HÜSSELMANN, H., H. KOEFFLER und U. SEYSEN: Idiopathische Lungenhämosi- derose.
Blut, 12:32-45 (1965)

21. HYATT, R.W.,
E.R. ADELSTEIN,
J.F. HALAZUN and
J.N. LUKENS: Ultrastructure of the
lung in idiopathic pul-
monary hemosiderosis.
Amer. J. Med. 52:822-829
(1972)
22. KARLISH, A.J. and
E.H. HEMSTED: Idiopathic pulmonary hemo-
siderosis.
Amer. Rev. Resp. Dis.
90:467-468 (1964)
23. KENNEDY, W.P.U.,
D.J.C. SHEARMAN,
J.W. DELAMORE,
J.D. SIMPSON,
J.W. BLACK and
J.W.B. GRANT: Idiopathic pulmonary hemo-
siderosis with myocarditis.
Radioisotope studies in a
patient treated with predni-
sone.
Thorax 21:220-229 (1966)
24. KREITER, H.,
U. FINK und
H. CZEMPIEL: Idiopathische Lungenhämosi-
derose.
Med. Klinik 63:1811-1814
(1968)
25. LANE, D.J. and
W.S. HAMILTON: Idiopathic steatorrhoea and
idiopathic pulmonary hemosi-
derosis.
Br. Med. J. 2:89-90 (1971)
26. LIVINGSTONE, C.S. and
B. BOCZAROW: Idiopathic pulmonary hemo-
siderosis in a newborn.
Arch. Dis. Child 42:543 (1967)
27. MACHA, H.-N. und
H.-J. BUNBERT: Lungenhämosiderose und Glo-
merulonephritis (Kritische Be-
merkungen zum Goodpasture-
Syndrom).
Dtsch. Med. J. 23:147-154
(1972)

28. MATSANIOTIS, N.,
J. KARPOUZAS,
E. APOSTOLOPOULO and
J. MESSARITAKIS:
Idiopathic pulmonary haemo-
siderosis in children.
Arch. Dis. Child
43:307-309 (1968)
29. MLCZUCH, F.:
Autoaggressionskrankheiten
der Lunge.
Wien, Med. Wschr. 38:534-538
(1972)
30. MOESCHLIN, S.:
Therapie-Fibel der inneren
Medizin, 4. Auflage.
Stuttgart, Thieme 1974:
220 und 643
31. MUTZ, J.:
Tagungsbericht Hämosiderose.
Prax. Pneumol. 25:644 (1971)
32. MUTZ, J. und
P. SCHRÖFL:
Zur Therapie der idiopathi-
schen Lungenhämosiderose.
Wien. Klin. Wochenschr.
23:885-9 (1971)
33. NEU, O. und
H. SCHUBERT:
Über die verschiedenen Stadien
der Röntgenmorphologie bei der
idiopathischen Lungenhämoside-
rose.
Radiologie, 11:186-9 (1971)
34. NISSEN, H.H.:
Die idiopathische Lungenhämo-
siderose und ihr Schichtbild.
Fortschr. Röntgenstr.
108:115-7 (1968)
35. NYIREDY, G. und
S. SZÜCS:
Essentielle pulmonale Hämosi-
derose.
Prax. Pneumol., 22:368-74 (1968)
36. PROBST, A.:
Morphologie und Pathogenese
der essentiellen Lungenhämo-
siderose.
Virchows Arch. Path. Anat.
326:633 (1955)

37. REPETTO, G.,
C. LISBOA,
E. EMPARANCA,
R. FERRETTI,
M. NEIRA,
M. ETCHART and
J. MENEGHELLO: Idiopathic pulmonary hemo-
siderosis. Clinical, radio-
logical, and respiratory
function studies.
Pediatrics 40:24-32 (1967)
38. ROBERTS, L.N.e.a.: Idiopathic pulmonary hemo-
siderosis. Case report with
pulmonary function test and
cardia catheterization data.
Am.Rev.Resp.Dis. 106:904-8
(1972)
39. ROSIVAL, V.,
K. PRONAY,
W. STANGEL und
M. ZATKALIK: Die Wirkung des Prednisons
auf den Eisenstoffwechsel bei
der idiopathischen Lungenhäm-
siderose.
Wien. Z.Inn.Med. 47:101-6
(1966)
40. ROSIVAL, V.,
K. PRONAY: Über die Möglichkeiten zur Be-
urteilung der Behandlungseffek-
tivität bei idiopathischer Lun-
genhäm siderose.
Wien. Z.Inn.Med. 52:494-9
(1971)
41. SAMUELS, M.L.,
C.D. HOWE and
J. BUTLER: Idiopathic pulmonary hemosi-
derosis.
Amer.Rev.Resp.Dis. 92:479-83
(1965)
42. SCHUBERT, J.C.F.,
H. SCHUBERT und
O. NEU: Erfolgreiche immunsuppressive
Behandlung eines Kranken mit
essentieller Lungenhäm siderose.
Dt.Med.Wochenschr. 94:1813-15
(1969)

43. SLAGER, U.T.: Idiopathic pulmonary hemosiderosis in adults. A study of fetal and maternal tissues in a case of death during pregnancy.
Amer.Rev.Resp.Dis. 91:915-24 (1965)
44. SMITH, B.S.: Idiopathic pulmonary hemosiderosis and rheumatoid arthritis.
Brit.Med.J. 5500:1403-4 (1966)
45. SOERGEL, K.H. and S.C. SOMMERS: Idiopathic pulmonary hemosiderosis and related syndroms.
Amer.J.Med. 32:499 (1962)
46. STEINER, B.: Essential pulmonary hemosiderosis as an immunohaematological problem.
Arch.Dis.Childh. 29:391 (1954)
47. STEINER, B.: The value of splenectomy in the treatment of idiopathic pulmonary hemosiderosis.
Acta Med.Acad.Sci.Hung. 14:211-26 (1959)
48. STEINER, B.: Immunallergic lung purpura treated with azathioprine and with splenectomy and azathioprine.
Helv.Paediatr.Acta 24:413-9 (1969)
49. VEZENDI, S.e.a.: Essentielle pulmonale Hämosiderose im Erwachsenenalter
Prax.Pneumol. 21:472-8 (1967)

50. VIRCHOW, R.: Die krankhaften Geschwülste.
Bd.2 S.470, Berlin: A. Hirsch-
wald 1864
51. VORLAENDER, K.O.: Cortisontherapie bei Auto-Im-
munkrankheiten.
Internist, 8:94 (1967)
52. WALDENSTRÖM, J.: Relapsing, diffuse pulmonary
bleedings or hemosiderosis
pulmonum - a new clinical dia-
gnosis.
Acta Radiol. 25:149 (1944)
53. ZOLLINGER, H.U. Die idiopathische Lungenhämosi-
und R. HEGGLIN: derose als pulmonale Form der
Purpura Schönlein-Henoch.
Schweiz.med.Wochenschr. 88:439
(1958)

Herrn Prof. Dr.med. H. Blaha - Chefarzt des Zentralkrankenhauses Gauting der Landesversicherungsanstalt Oberbayern - danke ich herzlich für die freundliche Überlassung des Themas und für seine wertvolle Unterstützung bei der Bearbeitung.

L E B E N S L A U F

Am 17.8.1945 wurde ich, Hans-Eckard Krüger, als dritter Sohn des Regierungsrates Hans Krüger und seiner Frau Hilde, geb. Becher, in Blankenburg am Harz geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Braunschweig wechselte ich 1956 an das Wilhelm-Gymnasium in Braunschweig über. Die Schulausbildung schloß ich am 23.2.1966 mit dem Zeugnis der Reife ab.

Im Sommer 1966 immatrikulierte ich mich an der medizinischen Fakultät der Universität München. Nach der naturwissenschaftlichen Vorprüfung am 25.4.1968 und der ärztlichen Vorprüfung am 23.9.1969 legte ich am 20.12.1972 die ärztliche Prüfung an der Universität München ab.

Meine Tätigkeit als Medizinalassistent verbrachte ich in München.

Die Approbation als Arzt wurde mir am 7.3.1974 durch das Bayerische Staatsministerium des Innern erteilt.

Seit dem 6.5.1974 bin ich als Soldat auf Zeit für zwei Jahre im Range eines Stabsarztes in der Pionierschule des Heeres bei der Bundeswehr in München stationiert.

